

ROZWÓJ NARZĄDU ZĘBOWEGO

1. Powstawanie i rozwój zawiązka zęba

Zęby rozwijają się w wyniku współdziałania dwóch stykających się ze sobą tkanek:

- **ektomezenchymy** (neuromezenchymy) – płodowej tkanki łącznej rozwijającej się z grzebieni nerwowych oraz
- pokrywającego ją **nabłonka** pochodzenia ektodermalnego, wyścielającego pierwotną jamę ustną.

Rozwój zęba zależy od wzajemnego, naprzemiennego oddziaływania na siebie komórek nabłonkowych i ektomezenchymatycznych poprzez produkcję i wydzielanie różnych czynników regulacyjnych. Wzajemna indukcja komórek ektomezenchymatycznych oraz nabłonkowych jest podstawowym czynnikiem zmian morfogenetycznych rozwijającego się zęba.

1.1. Tworzenie się zawiązka zęba.

Zjawisko to obejmuje trzy procesy:

- zapoczątkowanie tworzenia zawiązka zęba,
- morfogenezę (wyznaczenie kształtu zęba poprzez namnażanie i przemieszczanie się komórek)
- histogenezę (różnicowanie tkanek zawiązka z wytworzeniem struktur zmineralizowanych: zębiny, szkliwa, cementu oraz niezmineralizowanych: miazgi i ożębnej)

Pierwszym objawem tworzenia zawiązków zęba jest pojawienie się ok. 34 dnia życia zarodkowego **pierwotnego prążka nabłonkowego**, który, około tydzień później, rozdziela się na położone równolegle do siebie: listewkę przedsionkową (związaną z powstawaniem ścian przedsionka jamy ustnej) i leżącą od strony językowej **listewkę zębową**, która będzie uczestniczyć w formowaniu zębów. Tworzy ją zgrubienie nabłonka wyścielającego jamę ustną, biegnące wzdłuż linii przyszłych kości szczękowych i żuchwy. Pod nabłonkiem znajduje się ektomezenchyma oddzielona od nabłonka blaszką podstawną. Jej komórki gromadzą się tworząc po 10 oddzielnych skupisk w łuku szczęki i żuchwy, a następnie indukują lokalną proliferację nabłonka, który zagłębia się w obręb mezenchymy. Zagłębienia te stanowią zawiązki narządów szkliwotwórczych 20 zębów mlecznych. W dalszym przebiegu procesu rozwojowego następuje różnicowanie otaczającej wpuklenie nabłonka ektomezenchymy, z której powstaną brodawka zębowa i woreczek zębowy.

1.2. Morfologiczne etapy rozwoju zęba

Rozwój zawiązka zęba dzielimy na trzy następujące po sobie etapy morfologiczne (dane dotyczące czasu odnoszą się do rozwoju zębów mlecznych).

1.2.1. Stadium pączka (8-10 tydzień). Jest to lokalne, okrągłe lub owalne zgrubienie nabłonka, który "pchając" przed sobą blaszkę podstawną, zagłębia się w mezenchymę.

1.2.2. Stadium czapeczki (wczesne – 11 tydzień). Powstaje przez dalsze podziały i postępujące zagłębianie komórek nabłonka, w który od dołu wpukła się równocześnie mezenchyma. Nabłonek obejmujący na kształt czapeczki mezenchymę przyjmuje nazwę **narządu szkliwotwórczego**, natomiast mezenchyma tworzy **pierwotną brodawkę zęba**. W nabłonku przylegającym do brodawki (przyszły nabłonek wewnętrzny narządu szkliwotwórczego) pojawia się skupisko komórek noszące nazwę **pierwotnego węzła szkliwnego**, które poprzez produkcję i wydzielanie czynników morfogenetycznych odgrywa istotną rolę w procesie rozwoju zęba. Jest to grupa komórek, w których zostają zablokowane

podziały. Komórki wężła wydzielają cząsteczki sygnalizacyjne: czynniki wzrostowe i białka morfogenetyczne. Sygnały pochodzące z pierwotnego wężła, a w przypadku zębów wielokorzeniowych także z węzłów wtórnych (p. dalej) wraz z sygnałami mezenchymy brodawki bezpośrednio lub pośrednio decydują o dalszych przemianach komórek zawiązka, o ich różnicowaniu, podjęciu produkcji tkanek twardych i ich mineralizacji.

W stadium późnym czapeczki (12-13 tydzień), w narządzie szkliwotwórczym wyodrębniają się trzy wyraźne warstwy: **nabłonek zewnętrzny**, pokrywający stronę wypukłą czapeczki, **nabłonek wewnętrzny**, który otacza brodawkę pierwotną oraz nisko zróżnicowane komórki nabłonkowe wypełniające wnętrze, które w kolejnym stadium rozwojowym utworzą **siateczkę (miazgę)** narządu szkliwotwórczego.

Listewka zębowa, która ciągle łączy powstały narząd szkliwotwórczy z nabłonkiem powierzchniowym, ulega ścięciu i uwypuklają się z niej dodatkowe pączki w ogólnej liczbie 32, z których w przyszłości rozwiną się zęby stałe.

Zróżnicowanie kształtu narządu szkliwotwórczego na etapie późnej czapeczki, a następnie dzwonka, będących niejako "matrycą" dla przyszłego zęba, prowadzi do wytworzenia anatomicznie odmiennych siekaczy, kłów i zębów trzonowych.

W stadium późnej czapeczki, z nabłonka wewnętrznego narządu szkliwotwórczego w zawiązkach zębów wielokorzeniowych zaczynają wyodrębniać się **wtórne węzły szkliwe**, które po aktywacji w kolejnym stadium (dzwonka) wpłyną na morfogenezę zęba przez produkcję czynników (białek morfogenetycznych i czynników wzrostowych) decydujących o liczbie i układzie guzków przyszłego zęba.

1.2.3. Stadium dzwonka (wczesne – 14-17 tydzień, późne zaczyna się wraz z pojawieniem się tkanek zmineralizowanych ok. 18 tygodnia). Ciągłe powiększający się narząd szkliwotwórczy przyjmuje kształt przyszłej korony zęba. Jego nabłonek zewnętrzny utworzony jest przez pojedynczą warstwę sześciennych komórek, między które wciskają się pętle kapilarów tworzące sieć (jest to drugie w organizmie, obok prążka naczyniowego w uchu wewnętrznym, miejsce, gdzie naczynia włosowate znajdują się w obrębie nabłonka). Komórki śródbłonkowe kapilarów i komórki nabłonka zewnętrznego są oddzielone od siebie zespolonymi blaszkami podstawnymi.

Nabłonek zewnętrzny przechodzi w nabłonek wewnętrzny w załamku narządu szkliwotwórczego, zwanym również **pętlą szyjki**, gdyż rejon ten uformuje szyjkę zęba i wyznaczy przyszłą granicę między szkliwem i cementem. Komórki nabłonka wewnętrznego stają się walcowate i w przyszłości przekształcą się w komórki szkliwotwórcze - **ameloblasty**, odpowiedzialne za wytworzenie szkliwa.

Komórki wypełniające wnętrze narządu szkliwotwórczego różnicują się w dwie struktury: część z nich układa się na nabłonku wewnętrznym i tworzy tzw. **warstwę pośrednią**, zbudowaną najpierw z jednego, a później z kilku pokładów zazwyczaj sześciennych komórek. Obecność tej warstwy jest niezbędna dla powstania ameloblastów: wydzielane przez jej komórki sygnały chemiczne indukują różnicowanie komórek nabłonka wewnętrznego w preameloblasty, a następnie w ameloblasty.

Druga, większa część komórek przyjmuje kształt gwiazdzisty i wytwarza połączenia międzykomórkowe (desmosomy i połączenia szczelinowe). Powstaje w ten sposób **siateczka (miazga) narządu szkliwotwórczego**, która wypełnia jego wnętrze i zawiera znaczną ilość płynu bogatego w proteoglikany.

Pod wpływem różnicujących się komórek nabłonka wewnętrznego w tkance mezenchymatycznej pierwotnej brodawki zęba zachodzą liczne zmiany. Komórki mezenchymatyczne ulegają intensywnym podziałom, migrują ku powierzchni brodawki, gdzie układają obok siebie, tworząc pojedynczy pokład **preodontoblastów**, oddzielony od nabłonka wewnętrznego narządu szkliwotwórczego jedynie blaszką podstawną.

Preodontoblasty różnicują się następnie w **odontoblasty** (komórki zębinotwórcze). W trakcie dalszego rozwoju, począwszy od stadium późnego dzwonka, zębina i szkliwo będą odkładane do przestrzeni oddzielającej odontoblasty od ameloblastów, które w miarę postępowania tego procesu będą się od siebie oddalać.

Z chwilą wykształcenia się preodontoblastów pierwotna brodawka zęba staje się **brodawką zęba**, która w całości przekształca się później w miazgę zęba.

Ektomezenchyma znajdująca się wokół powstających zębów ulega zagęszczeniu i tworzy **woreczek zębowy**, który otacza cały związek zęba (narząd szkliwotwórczy i brodawkę). Z woreczka powstanie cement i ożębna.

Przedstawione stadia rozwojowe są typowe zarówno dla powstawania zębów mlecznych jak i stałych. Związki zębów stałych tworzą się później (zarówno podczas rozwoju płodowego, jak i po urodzeniu), ich rozwój postępuje znacznie wolniej i prowadzi do powstania zębów o doskonalszej strukturze.

1.3. Mechanizmy regulacji rozwoju zęba

W obszarze powstawania zębów zachodzi ciągłe, wzajemne oddziaływanie obu tkanek: nabłonkowej i ektomezenchymatycznej, poprzez skoordynowaną czasowo ekspresję genów, przekładającą się na produkcję i wydzielanie substancji o charakterze lokalnie działających sygnałów chemicznych (sygnalizacja parakrynowa). Indukują one powstawanie i kolejne przekształcenia morfologiczne związka zęba, obejmujące wytworzenie jego różnych tkanek oraz nadanie odmiennego kształtu dojrzałym zębom (siekacze, kły, zęby przedtrzonowe i trzonowe).

Sygnały chemiczne działają:

- w określonej sekwencji czasowej;
- dwukierunkowo i jednokierunkowo (zmiany wywołane sygnałami jednej tkanki powodują w drugiej tworzenie sygnałów zwrotnych, ale sygnalizacja może również wpływać na komórki tej samej tkanki);
- z różną intensywnością, zależnie od ich poziomu i ekspresji receptorów na komórkach docelowych.

Większość sygnałów wymienianych między komórkami nabłonkowymi a mezenchymatycznymi ma charakter czynników wzrostu; są to m.in.: morfogenetyczne białka kości (BMP), fibroblastyczny czynnik wzrostu (FGF), transformujące czynniki wzrostu (TGF-beta) oraz czynniki należące do szlaków sygnalizacyjnych Hedgehog i Wnt. Regulacja ekspresji genów dla tych czynników i ich receptorów wpływa z jednej strony na wrażliwość komórek na kolejno produkowane cząstki sygnalizacyjne, a z drugiej na produkcję własnych sygnałów. Stąd proces rozwojowy ma charakter ciągły, a podział na odmiennie morfologicznie stadia służy głównie celom dydaktycznym.

Na wczesnym etapie rozwoju związka zęba nabłonek produkuje sygnały, które powodują aktywację wielu genów istotnych dla rozwoju i różnicowania komórek mezenchymatycznych. Komórki mezenchymy wydzielają z kolei mediatory, które zwrotnie działają na nabłonek i indukują powstawanie listewki zębowej. Z kolei sygnały listewki powodują powstanie pączków nabłonkowych oraz lokalnych zagęszczeń mezenchymy. Aktywacja w komórkach nabłonkowych kolejnych genów kieruje przekształceniami związka nabłonkowego od stadium pączka do stadium czapeczki.

Pod wpływem BMP4 nadal produkowanego przez komórki mezenchymy wyłania się w nabłonku wewnętrznym narządu szkliwotwórczego czapeczki pierwotny węzeł szkliwny, a następnie, w związkach zębów wielokorzeniowych, wtórne węzły szkliwne.

Sygnały z węzłów, we współpracy z sygnałami płynącymi z komórek otoczenia, regulują tworzenie pętli szyjki narządu szkliwotwórczego i nabłonkowej pochewki korzenia (proces niezbędny dla indukcji różnicowania odontoblastów i powstania korzenia), warunkują

powstanie fałdów narządu szkliwotwórczego i morfogenezę guzków, a wraz z innymi sygnałami wpływają na kolejne przemiany zawiązka i podjęcie przez komórki produkcji tkanek twardych oraz ich mineralizację.

Ważną rolę w kierowaniu migracją i różnicowaniem komórek pełnią również składniki istoty międzykomórkowej: fibronektyna i tenascyna, a także enzymy wydzielane do przestrzeni pozakomórkowej (zwłaszcza metaloproteinazy) oraz ich inhibitory.

Tkanki zawiązka zęba (głównie narząd szkliwotwórczy) są ponadto wrażliwe na czynniki koordynujące rozwój zawiązka zęba z rozwojem otoczenia (przede wszystkim kości zębodołu), produkowane przez otaczający zawiązek woreczek zębowy i komórki powstającej tkanki kostnej.

2. Powstawanie zębiny

2.1. Odontoblasty.

Przekształcenie się preodontoblastów w odontoblasty objawia się zwiększeniem wysokości tych komórek i ich wyraźną polaryzacją morfologiczną: w okolicy pod- i okołojądrowej występuje obfita siateczka śródplazmatyczna szorstka, powyżej jądra leży dobrze rozwinięty aparat Golgiego, a ponad nim pęcherzyki wydzielnicze (występują one również w początkowych odcinkach szczytowych wypustek, włókien Tomesa). W górnych rejonach komórek pojawiają się połączenia międzykomórkowe tworzące kompleks podobny do listewki granicznej w nabłonku, z tym, że połączenia nie mają charakteru obwódek (stref).

Odontoblasty wytwarzają składniki organiczne zębiny i sterują mineralizacją organicznego podłoża poprzez regulację lokalnej gospodarki wapniowej - w ich błonie komórkowej występuje pompa wapniowa, wymienniki $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ oraz kanały wapniowe.

2.2. Odkładanie i mineralizacja zębiny.

Zębina powstaje jako pierwsza (w stadium późnego dzwonka). Pierwsza warstwa zębiny jest odkładana na granicy pomiędzy odontoblastami i ameloblastami i po mineralizacji utworzy zębinę okrywową.

Świeżo wydzielana zębina nosi nazwę **prezębiny**. Jest ona pozbawiona składników nieorganicznych i zawiera cienkie, nieregularnie ułożone włókna kolagenowe. W trakcie przekształcania w zębinę pojawiają się w niej grubsze włókna i zachodzi szybka mineralizacja wywołana zmianą składu istoty podstawowej. Proces mineralizacji postępuje w głąb zębiny, a granica pomiędzy obszarem zmineralizowanym a niezmineralizowanym (czyli między prezębiną a zębiną) nosi nazwę **frontu mineralizacji**. Zmiana składu istoty podstawowej dokonuje się właśnie w tym obszarze, a odpowiedzialne są za nią dwa główne mechanizmy:

- zależny od szczytowych wypustek odontoblastów: elementy składowe istoty podstawowej transportowane są w pęcherzykach wydzielniczych wewnątrz wypustek, których długość i grubość umożliwia transport pęcherzyków na większą odległość i wydzielanie ich zawartości w obszarze frontu mineralizacji; dotyczy to również uwalniania z cytoplazmy wypustek jonów wapniowych przez transportery obecne w błonie komórkowej;
- zależny od enzymów pozakomórkowych (wydzielanych przez odontoblasty i fibroblasty miazgi zęba), aktywnych w obszarze frontu. Obecna w istocie podstawowej fosfosialoproteina zębinowa (DSPP), która w natywnej formie hamuje mineralizację, jest cięta przez metaloproteinazy (MMP-2 i MMP-20), w wyniku czego powstaje fosforyna (DPP) i sialoproteina zębinowa (DSP) – główne aktywatory mineralizacji.

Promocji mineralizacji służą także przemiany proteoglikanów: białka rdzeniowe dekoryn i biglikanów pozbawione łańcuchów chondroitynosiarczanowych tworzą punkty

regularnego sieciowania kolagenu, co stanowi matrycę dla powstawania i ułożenia kryształów hydroksyapatytów. Lumikan i fibromodulina wiążą jony Ca^{2+} potrzebne do mineralizacji. Ogólne mechanizmy regulujące mineralizację zębiny i kości są podobne. Różni je architektonika tkanek oraz charakter substancji inicjujących mineralizację. Duża grupa związków uczestniczących w tym procesie ma podobny charakter w obu tkankach.

2.3. Powstawanie zębiny korzeniowej.

W formowaniu części korzeniowej zębiny (co zachodzi w trakcie wykluwania się zęba, a zatem znacznie później niż tworzenie zębiny korony), główną rolę odgrywa powstająca w tym czasie część narządu szkliwotwórczego nosząca nazwę **nabłonkowej pochewki korzenia (Hertwiga-Bruna)**, która wpukla się w dół od pętli szyjki. Ma ona kształt rurki (a w zębach wielokorzeniowych rozgałęzionej rurki) wpuklającej się w mezenchymatyczne podłoże. Komórki nabłonka wewnętrznego nie są pokryte w jej obrębie warstwą pośrednią i nie przekształcają się w ameloblasty. Ich zadaniem jest nadanie kształtu korzeniowi zęba oraz indukcja różnicowania komórek przyległego obszaru mezenchymy w odontoblasty, które następnie wytworzą zębinę korzenia. Pochewka zapoczątkowuje również procesy prowadzące do wytworzenia cementu (p. dalej). Po spełnieniu swej roli pochewka ulega fragmentacji i zanika, pozostawiając jedynie nieliczne komórki lub ich małe grupy (komórki nabłonkowe Malasseza, które znajdują się na terenie ozębnej).

3. Powstawanie szkliwa

Produkcja szkliwa rozpoczyna się po odłożeniu pierwszych pokładów zębiny. Prowadzą ją komórki wewnętrznego nabłonka narządu szkliwotwórczego przekształcone w **ameloblasty**. W wydzielonych jako pierwsze pokładach szkliwa nie ma podziału na pryzmaty i istotę międzypryzmatyczną. W późniejszym okresie ameloblasty wydzielają najpierw istotę międzypryzmatyczną, która tworzy rodzaj matrycy przypominającej plaster miodu. Oczka tego plastra wypełniane są następnie materiałem budującym pryzmaty. Pod koniec formowania dochodzi ponownie do zatarcia granic między obiema strukturami budulcowymi szkliwa. Powstające szkliwo nakłada się na zębinę i coraz bardziej odsuwa ameloblasty od odontoblastów.

3.1. Ameloblasty i ich „cykl życiowy”

Różnicowanie i następną aktywność ameloblastów można podzielić na kilka kolejnych faz.

Faza przedwydzielnicza obejmuje przekształcenie komórki nabłonka wewnętrznego w preameloblast, a następnie w ameloblast: następuje kilkukrotne zwiększenie wysokości komórki (do 50 μm), odwrócenie jej biegunowości (dawna podstawa zwrócona ku odontoblastom staje się biegunem szczytowym – wydzielniczym) oraz rozwój organelli związanych z procesami syntezy i wydzielania. Zmiana ta wywołana jest przez zanik blaszki podstawnej, która oddzielała preameloblasty od preodontoblastów.

Faza wydzielnicza. Utrata kontaktu integryn błony komórkowej ameloblasta z podłożem aktywuje w tych komórkach geny odpowiedzialne za produkcję białek szkliwa, a ich wydzielenie powoduje „sklejenie” preszkliva z zębiną i powstanie połączenia szkliwno-zębinowego.

W tej fazie cytoplazmę ameloblasta można podzielić na kilka stref. W strefie podjądrowej występują liczne mitochondria, następną strefa zawiera jądro, a powyżej, w

strefie nadjądrowej obserwuje się obwodowo ułożoną siateczkę śródplazmatyczną szorstką i centralnie położony, silnie rozbudowany i wydłużony aparat Golgiego. Obie te struktury sięgają szczytowych rejonów komórki. W strefie szczytowej pojawia się krótka, stożkowata wypustka zwana **wypustką Tomesa**. Zawiera ona pęcherzyki wydzielnicze, lizosomy, kanały siateczki gładkiej oraz mikrotubule i mikrofilamenty. Pęcherzyki wydzielnicze są transportowane z aparatu Golgiego do wypustki Tomesa, gdzie łączą się w większe pęcherzyki wtórne, a ich zawartość (białka szkliwa i enzymy proteolityczne) wydzielana jest następnie na drodze egzocytozy.

Ze względu na uprzednią zmianę biegunowości, ameloblasty mają dwa zespoły połączeń międzykomórkowych, występujące blisko podstawy i u szczytu komórki.

Faza przejściowa. W tej stosunkowo krótkiej fazie kończy się wydzielanie przez ameloblast białek szkliwa, natomiast zwiększa on produkcję i wydzielanie enzymów proteolitycznych, które dokonują modyfikacji wydzielonych białek, koniecznej do rozpoczęcia i kontynuacji mineralizacji szkliwa, a koniec tego procesu będą odpowiedzialne za eliminację niepotrzebnych już białek. Mineralizacja szkliwa rozpoczyna się już w fazie wydzielniczej, a jej stopień w fazie przejściowej osiąga ok. 30%.

Zmiany morfologiczne ameloblasta w tej fazie obejmują zanik wypustki Tomesa i nieznaczne zmniejszenie wysokości komórki.

Faza dojrzewania (szkliwa). W tej – najdłuższej ze wszystkich – fazie szkliwo stopniowo zwiększa stopień mineralizacji, a ameloblasty zmieniają swoją funkcję: resorbują z terenu szkliwa wodę oraz produkty enzymatycznego trawienia białek szkliwa, a także transportują przez błonę komórkową do szkliwa jony wchodzące w skład rosnących kryształów hydroksyapatytów. Te dwa procesy zachodzą naprzemiennie (każdy trwa ok. 8 godzin) i związane są z nimi zmiany morfologii ameloblasta. W okresie resorpcji szczytowa błona komórkowa wytwarza liczne, głębokie wpuklenia, które można nazwać brzeżkiem koronkowym (przez analogię do podobnej struktury w osteoklastach). W okresie, gdy w ameloblastie dominuje transport jonów, brzeżek koronkowy zanika. Tak więc w tej fazie ameloblast wielokrotnie zmienia swoją morfologię.

Faza regresji. Po zakończeniu resorpcji organicznych składników szkliwa i transportu jonów, ameloblasty odtwarzają blaszkę podstawną na granicy ze szkliwem i tworzą mocujące je do niej półdesmosomy. Potem stopniowo zmniejszają wysokość, a w trakcie wykłuwania zęba najpierw łączą się z nabłonkiem jamy ustnej, a następnie degenerują. Wykłuwająca się korona zęba jest nadal pokryta wytworzoną przez ameloblasty blaszką podstawną, która staje się błoną pierwotną szkliwa (kutikulą).

3.2. Mineralizacja szkliwa

Świeżo wydzielona przez ameloblasty niezmineralizowana substancja tworzy **preszkliwo**, zawierające białka szkliwa (p. Ząb, struktury zmineralizowane, rozdział: Szkliwo), a także enzymy proteolityczne: metaloproteinazę (enamelolizyna, MMP20) i kalikreinę 4 (KLK4), które w sposób kontrolowany trawią białka szkliwa w trakcie jego mineralizacji. Wszystkie białka szkliwa uczestniczą w procesie mineralizacji, ale najważniejszą rolę odgrywają **amelogeniny**, obecne w preszkliwie w największych ilościach.

Jeden z produktów trawienia enamelin – białko P32 – silnie wiąże jony wapnia i pełni rolę nukleatora (startera) zapoczątkowującego proces mineralizacji; podobne działanie mają istniejące już kryształy hydroksyapatytów stykającej się z preszkliwem zębiny. W ten sposób w preszkliwie powstają zawiązki kryształów hydroksyapatytów.

Amelogeniny, główne białka matrycy organicznej szkliwa, są odpowiedzialne za kolejne etapy mineralizacji. Proces ten można podzielić na kilka faz:

1. Cząsteczki amelogenin tworzą małe, kuliste skupiska (tzw. nanosfery, o średnicy ok. 20 nm), ze skierowanymi na zewnątrz hydrofilnymi odcinkami białek.

2. Nanosfery wiążą się z powierzchnią zaczątkowych kryształów poprzez oddziaływania elektrostatyczne, zapobiegając fuzji kryształów.

3. Enamelolizyna trawi odcinki hydrofilne amelogenin, zmieniając stopniowo charakter nanosfer na hydrofobowy.

4. To umożliwia dalszą agregację nanosfer (przez oddziaływania hydrofobowe) wokół rosnących kryształów i stabilizuje matrycę organiczną. Kryształy rosną przede wszystkim na długość (w szkliwie osiągają największe rozmiary), również na grubość, ale nie ulegają fuzji, która mogłaby hamować ich wzrost.

5. W końcowej fazie dojrzewania szkliwa kalikreina-4 trawi nanosfery na peptydy, które są usuwane (endocytoza) przez ameloblasty.

6. Usunięcie nanosfer otaczających duże kryształy umożliwia dalszy wzrost ich grubości, jednak na ich powierzchni pozostaje śladowa otoczka organiczna (głównie amelogeniny) zapobiegająca ich fuzji. Stąd w dojrzałym szkliwie amelogeniny zlokalizowane są przede wszystkim pomiędzy kryształami hydroksyapatytów.

Inne białka szkliwa, zarówno natywne jak i produkty ich proteolizy, uczestniczą w sygnalizacji międzykomórkowej, regulacji wydzielania amelogenin oraz we wzroście, określaniu wzoru (kształtu, przebiegu) i stabilizacji kryształów.

4. Rozwój miazgi

4.1. Etapy rozwoju miazgi

Rozwój miazgi zęba można podzielić na cztery kolejne etapy:

1. Ektomezenchymatyczne komórki otaczające nabłonkowy zawiązek narządu szkliwotwórczego w stadium pączka stanowią najwcześniejszy etap formowania przyszłej miazgi.

2. Rozrost zawiązka powoduje objęcie ektomezenchymy czapeczką narządu szkliwotwórczego i powstanie **pierwotnej brodawki zęba**. Komórki mezenchymatyczne dzielą się, lecz nie wykazują cech różnicowania.

3. W stadium dzwonka, komórki ulegają różnicowaniu: na granicy z wewnętrznym nabłonkiem narządu szkliwotwórczego, który przekształca się w ameloblasty, komórki mezenchymatyczne różnicują się w preodontoblasty, a następnie w odontoblasty, natomiast w pozostałym obszarze brodawki komórki fibroblastyczne zaangażowane w produkcję istoty międzykomórkowej. W tym okresie (od momentu pojawienia się preodontoblastów) mówimy o **brodawce zęba**. W stadium późnego dzwonka, od rozpoczęcia produkcji zębiny przez dojrzałe odontoblasty, brodawka przyjmuje nazwę **miazgi zęba**.

4. Dalsze dojrzewanie miazgi obejmuje istotę międzykomórkową i produkujące ją komórki. Początkowo pojawiają się tam kuliste komórki nieco podobne do chondrocytów, otoczone rejonem szczególnie bogatym w proteoglikany, następnie komórki te znikają i ich miejsce zajmują fibroblasty. Wiąże się z tym dwufazowy cykl produkcji składników miazgi: najpierw tworzone są proteoglikany, po czym dochodzi do produkcji kwasu hialuronowego i tworzenia włókien kolagenowych, które powoli postępuje przez całe życie.

4.2. Rozwój unaczynienia i unerwienia miazgi

Naczynia wnikają do brodawki zęba na początku stadium dzwonka. W późnym stadium dzwonka, po podjęciu przez odontoblasty czynności wydzielniczej, następuje rozwój kapilarnych pętli pod- i międzyodontoblastycznych. W tym okresie naczynia wykazują bardzo gęsty układ i cechy nasilonej angiogenezy, która prowadzi do wykształcenia się na terenie miazgi zęba ostatecznej sieci naczyniowej.

Jakkolwiek pojedyncze włókna nerwowe zidentyfikowano na terenie miazgi już we wczesnych etapach rozwoju, to unerwienie miazgi jest wyraźnie opóźnione w stosunku do otoczenia (np. powstającej ozębnej) i w stosunku do rozwoju naczyń. Ograniczenie wrastania aksonów do miazgi zależy od wydzielanych przez jej komórki substancji hamujących wzrost włókien nerwowych. Wraz z rozwojem miazgi ich rola maleje, natomiast pojawiają się czynniki ułatwiające wrastanie aksonów (m.in. czynnik wzrostu nerwów NGF), stąd miazga uzyskuje pełne unerwienie dopiero pod koniec rozwoju zęba.

5. Powstawanie struktur pochodnych woreczka zębowego: cementu i ozębnej

Cement, ozębna i przyległe rejony kości zębodołu rozwijają się wspólnie z woreczka zębowego, co prowadzi do wytworzenia ścisłej łączności pomiędzy tymi strukturami.

Wstępem do wytworzenia cementu pierwotnego jest wydzielenie przez nabłonek pochewki korzenia (Hertwiga-Bruna) substancji, tworzących na zewnętrznej powierzchni zębiny (na granicy z woreczkiem zębowym) bezstrukturalnej warstewki o grubości ok. 10 μm , zwanej **blonką szklaną**. Zawiera ona białka podobne do wydzielanych przez ameloblasty białek szkliska (nieamelogenin). Białka te indukują różnicowanie komórek mezenchymatycznych woreczka zębowego w kierunku cementoblastów, a także będą później uczestniczyć w pierwszych etapach mineralizacji cementu. Zanik pochewki Hertwiga-Bruna powoduje, że zębina korzeniowa wchodzi w kontakt z woreczkiem zębowym.

Pierwsze cementoblasty, po przyłgnięciu do błonki szklistej, rozpoczynają produkcję włókien kolagenowych (włókna wewnątrzpochodne) i pozostałych składników cementu pierwotnego. Część włókien zakotwicza się w błonce, co po jej mineralizacji powoduje silne związanie cementu z zębina. Równocześnie włókna produkowane przez fibroblasty tworzącej się ozębnej (włókna zewnątrzpochodne), utworzą zakotwiczenie cementu zarówno pierwotnego jak i wtórnego do systemu więzadłowego zęba.

Tworzenie cementu wtórnego rozpoczyna się od ułożenia cementoblastów na cemencie pierwotnym. Wydzielają one składniki substancji międzykomórkowej, które ulegają mineralizacji. W trakcie tego procesu cementoblasty tworzą łączące się ze sobą wypustki. Postępująca mineralizacja substancji międzykomórkowej powoduje, że cementoblasty „zamykają się” w jamkach i przekształcają się w cementocyty. Proces ten postępuje w kierunku obwodowym, a kolejne cementoblasty są rekrutowane z mezenchymatycznych komórek macierzystych obecnych w ozębnej. W ten sposób odkładane są kolejne warstwy cementu komórkowego, widoczne w dojrzałym cemencie jako jego blaszki.

Jednocześnie komórki mezenchymatyczne woreczka zębowego przekształcone w fibroblasty tworzącej się ozębnej wytwarzają włókna kolagenowe formujące więzadła zęba, których końce zostają uwięzione w substancji organicznej kolejno odkładanych warstw cementu. Następową mineralizacja cementu prowadzi do silnego związania z nim tych włókien. Analogiczny proces zachodzi od strony tworzącej się równocześnie powierzchniowej warstwy kości zębodołu, gdzie za zakotwiczenie włókien kolagenowych więzadeł jest odpowiedzialna powstająca i mineralizująca tkanka kostna. W tym czasie zostaje też ostatecznie wykształcona tkanka łączna wiotka ozębnej wraz z naczyniami i pęczkami nerwowymi.

6. Wykluwanie się zębów i wymiana zębów mlecznych na stałe

Wykluwanie (wyrzynanie, erupcja) zęba rozpoczyna się bardzo wcześnie – równocześnie z zapoczątkowaniem tworzenia korzenia/korzeni, rozwoju ozębnej i kości wyrostka zębodołowego, czyli w stadium dzwonka.

6.1. Przebieg wykluwania się zębów. Proces ten dzieli się na trzy fazy:

- fazę praderupcyjną
- fazę erupcyjną (przedfunkcjonalną)
- fazę poerupcyjną (funkcjonalną)

W fazie praderupcyjnej zawiązki koron zębów mlecznych zmieniają pozycję, przystosowując się do lokalizacji sąsiednich zawiązków i do zmian kształtu rozwijających się kości twarzy.

W fazie erupcyjnej, która rozpoczyna się wraz z początkiem rozwoju korzenia(ni), równocześnie z ich wzrostem korona zbliża się do powierzchni błony śluzowej jamy ustnej. Nabłonek narządu szkliwotwórczego pokrywający koronę ulega fuzji z nabłonkiem jamy ustnej, korona przebija nabłonek, a na jej powierzchni pozostaje wytworzona wcześniej przez ameloblasty blaszka podstawna, tworząc błonkę pierwotną szkliwa (kutikulę, oszkliewie). Dalszy wzrost zęba powoduje stopniowe wyłanianie się korony. Ta faza kończy się, gdy górny i dolny ząb zetkną się ze sobą i mogą pełnić funkcję zgryzową (dlatego faza ta nosi również nazwę przedfunkcjonalnej).

W fazie poerupcyjnej sam ząb już nie „rośnie”, ale obciążenia związane z czynnością narządu zębowego powodują dalszą przebudowę jego struktur i otoczenia. Ma ona na celu:

- adaptację do wzrostu szczęki i żuchwy (wzrost i przebudowa kości wyrostka zębodołowego);
- adaptację zgryzu do ścierania się zębów (wzrost grubości cementu w okolicy wierzchołka korzenia);
- adaptację do zużywania się kontaktujących się ze sobą bocznych powierzchni zębów (zmiany pozycji zębów w płaszczyźnie bocznej);
- adaptację po zabiegach ortodontycznych.

6.2. Procesy zachodzące w otoczeniu wykluwającego się zęba.

Komórki zawiązka zęba wydzielają czynniki przyciągające i aktywujące makrofagi. Gromadzą się one w obszarze tkanki łącznej woreczka zębowego ponad koroną wykluwającego się zęba i częściowo trawią włókna kolagenowe. Degradacja tkanki łącznej prowadzi do zaniku znajdujących się tam naczyń krwionośnych i włókien nerwowych. Nad koroną wykluwającego się zęba powstaje w ten sposób beznaczyniowy obszar o luźnym utkaniu, noszący nazwę **szlaku erupcji**. W tym obszarze pojawia się dzięki aktywności fibroblastów grube pasmo włókien kolagenowych biegnące w kierunku powierzchni jamy ustnej. Jest to tzw. **sznur prowadzący**, którego rola nie została wprawdzie wyjaśniona, ale przypuszcza się, że „prowadzi” wykluwający się ząb we właściwym kierunku (stąd nazwa).

Równocześnie odbywa się rozbudowa otaczającej ząb kości zębodołu, tworzenie cementu i ozębnej. Z uwagi na związane z wykluwaniem przemieszczanie się zęba, wszystkie te elementy ulegają intensywnej przebudowie przy udziale fibroblastów, makrofagów, cementoblastów, osteoblastów i osteoklastów.

6.3. Wykluwanie się zębów stałych.

Zawiązki zębów stałych zaczynają się formować ok. 20. tygodnia życia płodowego i towarzyszą zawiązkom zębów mlecznych (są od nich wyraźnie mniejsze). W fazie praderupcyjnej zmieniają nieco pozycję, lokalizując się pod korzeniami zębów mlecznych. Na

początku fazy erupcyjnej komórki woreczka zębowego zęba stałego wydzielają czynniki (CSF-1 i RANKL) pobudzające rekrutację i różnicowanie osteoklastów. Gromadzące się w tym rejonie osteoklasty osadzają się na dolnej powierzchni korzeni zębów mlecznych i stopniowo je resorbują, przesuując się w kierunku korony. Demineralizacja i trawienie cementu i zębiny korzeniowej zachodzi przy udziale tych samych mechanizmów, jakie powodują resorpcję kości (p. Kompendium, rozdz. 4.2.2.4). W ten sposób ząb mleczny traci korzenie i swoje mocowanie w zębodole, a wypychana przez wykwijający się ząb stały korona w końcu wypada lub może być łatwo i bezboleśnie usunięta.

W literaturze fachowej osteoklasty resorbujące tkanki zęba nazywane są niekiedy odontoklastami lub cementoklastami – nie ma jednak dowodów, że są to odrębne rodzaje komórek.